



PAPEL EMERGENTE DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA MULTIPARAMÉTRICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA TRATADO CON TRATAMIENTO HORMONAL

- Trabajo de Fin de Grado -

Autor: Inmaculada Tallante Castro

Tutores: Virginia Morillo Macías - Ángel Luis Sánchez Iglesias
Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Provincial de Castellón
Departamento de Medicina. Asignatura de Hemato-Oncología

Universitat Jaume I

Facultat de Ciències de la Salut
Castellón de la Plana 2018/19

Participantes en la elaboración de la revisión sistemática:

- Inmaculada Tallante Castro. Alumna de 6º curso del Grado en Medicina. UJI.
- Virginia Morrillo Macías. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Provincial de Castellón.
- Ángel Luis Sánchez Iglesias. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Provincial de Castellón.

Directores de la revisión sistemática:

- Virginia Morrillo Macías. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Provincial de Castellón.
- Ángel Luis Sánchez Iglesias. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Provincial de Castellón.



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG)- MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: “Papel emergente de la Resonancia Magnética Multiparamétrica en pacientes con cáncer de próstata tratado con tratamiento hormonal”

ALUMNO/A: Inmaculada Tallante Castro

DNI: 26514235-L

PROFESOR/A TUTOR/A: Virginia Morillo Macías - Ángel Luis Sánchez Iglesias

Fdo (Tutor/a):

COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno):

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mis tutores, Virginia Morillo Macías y Ángel Luis Sánchez Iglesias, que, sin su ayuda y dedicación y paciencia no habría sido posible la realización de este trabajo. Gracias por resolver mis dudas, y por las correcciones hechas.

ÍNDICE

RESUMEN.....	10
ABSTRACT.....	11
EXTENDED SUMMARY.....	12
1. INTRODUCCIÓN.....	14
1.1. Epidemiología.....	14
1.2. Factores de riesgo.....	14
1.3. Clínica.....	15
1.4. Cribado.....	15
1.5. Diagnóstico.....	16
1.6. Estadificación.....	17
1.6.1. <i>Resonancia magnética e interpretación de las imágenes</i>	18
1.7. Tratamiento.....	23
1.7.1. <i>Tratamiento hormonal</i>	24
2. OBJETIVOS.....	24
2.1. Objetivos principales.....	24
2.2. Objetivos secundarios.....	25
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	25
3.1. Tipo de diseño.....	25
3.2. Selección de estudios.....	25
4. RESULTADOS.....	27
4.1. Objetivos planteados en los artículos.....	27
4.2. Características de los estudios incluidos.....	28

4.3. Síntesis de los resultados obtenidos.....	29
5. DISCUSIÓN.....	35
5.1. Resumen de resultados.....	35
5.2. Fortalezas y limitaciones de los estudios.....	37
5.3. Acuerdos y desacuerdos con otros estudios o revisiones.....	38
6. CONCLUSIÓN.....	38
ANEXOS.....	39
ANEXO I. Glosario de siglas y abreviaturas.....	39
ANEXO II. Resultados de los estudios.....	40
BIBLIOGRAFÍA.....	42

RESUMEN

Objetivo: El tratamiento hormonal neoadyuvante causa cambios significativos en los parámetros de resonancia magnética dificultando el manejo terapéutico. El objetivo de esta revisión fue investigar la utilidad de la resonancia magnética multiparamétrica en la evaluación de los cambios producidos por el tratamiento hormonal.

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos. Pacientes diagnosticados de cáncer de próstata tratados con tratamiento hormonal fue la variable principal. La realización de la RMN antes y después del tratamiento, no haber sido intervenidos con otro tratamiento y la duración establecida del tratamiento hormonal fueron las variables secundarias.

Resultados: Después de un tratamiento hormonal prolongado, se aprecia una intensidad de señal reducida en imágenes ponderadas en T2, así como una pérdida sustancial de los metabolitos prostáticos en imágenes de RMN espectroscópicas. Los valores tumorales de RMD aumentaron y los de RMC disminuyeron. Hubo una reducción significativa en el volumen total de la próstata después de TDA. Se recomienda elegir diferentes valores de umbral de imagen para definir el tejido tumoral según la duración del ADT. La comparación directa entre la RMN pre- y post-terapéutica también podría ayudar a la delimitación del tumor después del tratamiento

Conclusión: todas las formas de tratamiento alteran la imagen de RMN de la región prostática en mayor o menor medida. RMD y RMC proporcionan un medio de seguimiento de respuesta a TDA. Así, reconocer las apariencias típicas posteriores al tratamiento y distinguirlas de las características del cáncer recurrente o residual puede ayudar al manejo clínico posterior.

PALABRAS CLAVE: cáncer de próstata, terapia de privación de andrógenos, RMNmp, MRE, RMC, RMD.

ABSTRACT

Objective: Neoadjuvant androgen deprivation therapy (ADT) causes significant changes in *magnetic resonance imaging* (MRI) parameters measured, making therapeutic management difficult. The aim of this review is to investigate the usefulness of multiparametric magnetic resonance imaging values in evaluating for therapeutic changes from androgen deprivation therapy in prostate cancer patients.

Materials and methods: We searched for publications on different databases. Patients who are diagnosed with prostate cancer treated with androgen-deprivation therapy was the primary endpoint that we evaluated. MRI before and after treatment, not having been operated on with another treatment and the established duration of hormonal treatment were the secondary endpoints.

Result: After prolonged hormonal treatment, there is a reduced signal intensity on T2-weighted images and substantial loss of the prostatic metabolites at MR spectroscopic imaging. Tumour DWI values increased and DCE values decreased. There was a significant reduction in the overall prostate volume post-ADT. It is recommended different imaging threshold values need to be chosen to define tumor tissue depending on the ADT duration. Direct comparison between pre- and post-therapeutic MRI might also help in delineating the tumour after treatment.

Conclusion: All forms of treatment alter the MR imaging features of the prostatic region to a greater or lesser extent. DCE and DW MRI in provide a means of monitoring response to ADT. Therefore, by recognizing typical post-treatment appearances and distinguishing them from the features of recurrent or residual cancer, the radiologist can aid subsequent clinical management.

KEYWORDS: prostate cancer, androgen-deprivation therapy, MRImp, MRSI, DCE-MRI, DWI-MRI.

EXTENDED SUMMARY

The main goal of this review was to evaluate the effect of androgen deprivation therapy (ADT) on the prostate using magnetic resonance imaging. Secondary goals were to detect resistance and recurrences, look for differences between images of untreated patients and those treated with hormonal treatment. In the same way, we intended to evaluate the relationship between the duration of therapy and tumor visibility. The selection of different image thresholds was also studied. Finally, we tried to establish the correlation of the therapeutic effect with the evolutive clinical results.

We searched in the current literature using different electronic databases (PubMed, Researchgate, Intramed, Cochrane, TripMedicalBase y Google Académico) and we found out 105 articles. Upon closer scrutiny, we selected 39 publications. After reading the relevant articles, 20 of them were selected to have a general knowledge and 7 of them were selected as a basis for this review. In order to ensure the quality of the selected reviews, we evaluated them following criteria provided by the CASPe system and the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.

Androgen deprivation therapy is also known to cause significant changes in the appearance of the prostate on MRI, including a diffuse decrease in signal intensity on T2-weighted images that can lead to overestimation of tumour presence after therapy and hinder the assessment of treatment response. However, few studies have investigated this effects of ADT on parameters from diffusion-weighted, dynamic contrast-enhanced MRI or MR spectroscopic imaging.

In the studies available, the resonance is made before starting the therapy and after a while, concluding that citrate levels are reduced in prostate cancer and choline levels increase at MR spectroscopic imaging, resulting in complete loss of all observable metabolites (total metabolic atrophy) after some months.

PSA values decreased through therapy, until a median of 94%. Prostate volume also decreased significantly until 50%. Tumour ADC values increased significantly, and benign tissue ADC values decreased. Conversely, K^{trans} , k_{ep} and IAUGC90s value decreased significantly in tumour and K^{trans} values in benign tissue also decreased, but the decreases did not reach statistical significance.

Increasing ADC values and decreasing K^{trans} values were found for increasing treatment times. Therefore, when choosing a quantitative approach for tumor delineation it is of high importance to incorporate the knowledge on the effect of the duration of hormonal treatment on the MRI scans. This allows to choose different image thresholds for a more precise tumor vision. Using this kind of clinical information for tumor delineation in the prostate, radiotherapy treatment could be further optimized for each individual patient.

Many of the patients coming to a radiotherapy department are already using androgen deprivation. In this affair, direct comparison between pre- and post-therapeutic MRI might help in delineating the tumour after treatment.

In conclusion, this study establishes the feasibility of MRSI, DCE and DW MRI in providing a means of monitoring response to ADT and for the planning of the radiotherapy. DCE MRI demonstrates different information to DW MRI, which can be explained by the mechanism of action of ADT and the different mechanisms measured by the two techniques. Each could prove useful adjuncts to the anatomical information provided by T2-weighted imaging: DCE as a marker of angiogenesis may help determine ADT resistance and DWI may provide more information on the presence of tumor cell death or presence of residual tumor. Further investigation of the techniques is justified along with long term patient follow-up for cases of anti-androgen resistance and possibly correlation to targeted biopsy.

In general, advances in Medicine are based on the results of clinical trials. The randomized clinical trial is the source of strongest evidence to study cause-effect relationships, since there is a random assignment of individuals to the different treatment groups. In the field of oncology these trials are fundamental in decision-making about treatment and also in the improvement of the available treatments and the cancer patient's care. However, few studies have investigated the effects of ADT on parameters from diffusion-weighted or dynamic contrast-enhanced MRI. Therefore, future studies incorporating new imaging approaches are needed to establish multi-parametric MRI as a tool for monitoring response to androgen deprivation therapy.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata representa uno de los cánceres más frecuentes en la población, siendo el tumor no cutáneo más frecuentemente diagnosticado en el varón. Su incidencia es de 2'6 millones de casos anuales en Europa. En EEUU, el riesgo de ser diagnosticado de cáncer de próstata a lo largo de la vida es de un 15'3%¹.

Presenta un crecimiento lento, con más presencia histológica que clínica, siendo típico en edades avanzadas (> 65 años). El 70% se dan en la zona periférica de la glándula, y en segundo lugar a nivel central, aunque esta última suele ser por afectación en contigüidad de una lesión periférica^{2,3}. En el 95% de los casos, la histología corresponde a un adenocarcinoma, mientras que el 5% de las ocasiones se tratan de sarcomas, carcinomas de células pequeñas, tumores neuroendocrinos y carcinomas de células transicionales⁴. Predomina la afectación a distancia, siendo el hueso la localización más frecuente de metástasis, seguido por los ganglios linfáticos y el pulmón.

1.1. Epidemiología

Representa la quinta causa de muerte por cáncer en hombres a nivel mundial. A pesar de ello, como resultado del diagnóstico precoz y las mejoras en el tratamiento, la tasa de supervivencia a los 5 años es cercana al 100%, y del 98% a los 10 años^{5,6,7}.

Algunos estudios han demostrado que 1 de cada 3 hombres presenta cáncer de próstata, falleciendo la mayoría de ellos sin conocer la presencia de esta enfermedad⁴. Por lo que un objetivo a la hora de diagnosticar y estadificar es diferenciar cáncer latente de uno agresivo, ya que el manejo será diferente³.

1.2. Factores de riesgo^{4,8}

Las causas que se relacionan con este cáncer no están bien definidas, si bien nos encontramos con factores de riesgo asociados no modificables: edad avanzada, raza afroamericana, factores hereditarios o genéticos, como mutaciones en BRCA1 o BRCA2, o síndrome de Lynch.

Se ha observado que en países norteamericanos, noroeste de Europa, Australia y en el Caribe hay mayor prevalencia, pero no está claro que la geografía esté directamente relacionada, creyendo que son otras variantes las que influyen, tales como factores poblacionales o una modificación en la pauta alimentaria.

Se puede llegar a pensar que factores como una dieta rica en carne roja y productos lácteos, ausencia de fruta y verdura, prostatitis de repetición, infecciones de transmisión sexual, y tabaquismo pueden influir en la aparición de la neoplasia, pero no hay evidencia demostrada de que los factores modificables influyan en su desarrollo.

1.3. Clínica

Por lo general, es asintomático en estadios precoces. Sin embargo, en fases avanzadas de la enfermedad se presenta como sintomatología obstructiva del tracto urinario inferior (urgencia miccional, nicturia, disuria, hematuria, hematospermia, disfunción eréctil, retención urinaria).

1.4. Cribado^{8,9,10,11}

El cribado tiene como objetivo identificar el cáncer de manera precoz y en fase asintomática, para conseguir un mayor éxito en el tratamiento, y por tanto en el control de la enfermedad. Sin embargo, el cribado masivo ha generado una gran controversia, ya que la mayoría de los casos presentan un curso largo e indolente, y con el sobrediagnóstico se ocasiona angustia en el paciente, además de los efectos adversos derivados del tratamiento⁽¹²⁾. Tampoco hay un biomarcador altamente sensible y específico que indique la presencia de cáncer de próstata.

A pesar de sus limitaciones, estaría indicado en las siguientes situaciones:

- a los 40-45 años, con antecedentes familiares de primer grado diagnosticado(s) antes de los 65 años
- afroamericanos a partir de los 45 años
- a los 55-69 años, sin antecedentes familiares

No está recomendado si la esperanza de vida es menor de 10-15 años o presenta alguna enfermedad grave.

1.5. Diagnóstico

Teniendo en cuenta los factores de riesgo, la sospecha diagnóstica se basa en un tacto rectal y/o niveles de PSA (*Prostatic Specific Antigen*) anómalos, estableciéndose el diagnóstico definitivo con una confirmación histológica obtenida por biopsia guiada mediante ecografía transrectal.

- **PSA:**

El antígeno prostático específico es una proteína generada tanto por las células prostáticas normales como por las cancerígenas. Niveles superiores a 10 ng/ml se consideran anómalos. Se trata de un marcador órgano-específico pero no cáncer-específico⁴. De hecho, hay que tener en cuenta que puede estar aumentado en hiperplasia benigna de próstata, tras un traumatismo o en prostatitis. Del mismo modo, sus niveles pueden estar disminuidos en pacientes tratados con inhibidores de la enzima 5-alfa reductasa o en encamados.

- **TACTO RECTAL:**

Se considera que un tacto rectal es anómalo ante la presencia de un volumen aumentado a la palpación, consistencia dura o pétrea, límites difusos y movilidad reducida. Hay que tener en cuenta que la ausencia de estos hallazgos no descarta neoplasia, siendo posible la presencia de tumor en zonas más profundas. A su vez, si el tacto rectal es doloroso, deberemos de sospechar una entidad infecciosa o inflamatoria.

- **GLEASON:**

La biopsia consiste en la obtención de al menos 10 o 12 cilindros con los que el patólogo emitirá el diagnóstico de cáncer de próstata junto con una puntuación, conocida como grado de Gleason¹². Se ha de especificar el número de muestras afectas, el porcentaje en cada una de ellas y el lóbulo al que afecta⁴.

El grado de Gleason es el principal factor pronóstico, compuesto por un patrón primario (patrón histológico más frecuente en la muestra) y un patrón secundario (el segundo en frecuencia), ambos en una escala de 1 a 5 según el patrón arquitectónico. La puntuación más baja del grado de Gleason es 6, siendo un riesgo bajo. Un grado de Gleason 7 es indicativo de riesgo intermedio y una puntuación mayor indica riesgo alto. En 2016 se añadió la siguiente estratificación:

Grado 1	Gleason 3 + 3
Grado 2	Gleason 3 + 4
Grado 3	Gleason 4 + 3
Grado 4	Gleason 4 + 4 ; 3 + 5 ; 5 + 3
Grado 5	Gleason 4 + 5 ; 5 + 4 ; 5 + 5

Tabla 1: Pathologic grading system of the International Society of Urological Pathology¹².

1.6. Estadificación

La estadificación consiste en valorar la extensión locorregional y a distancia de la enfermedad, y para ello empleamos pruebas complementarias, tales como la gammagrafía ósea, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RMN). De esta forma se determina el pronóstico y tratamiento del paciente¹². Sin embargo, la TC presenta escasa precisión para la estadificación locorregional, y es la RMN la que proporciona información morfológica más detallada y de alta resolución^{3,13}.

El sistema de estadificación más utilizado es el TNM del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), siendo la 8ª edición la última¹⁴. Éste estudia la extensión a nivel local (T), diseminación ganglionar (N) y metástasis a distancia (M).

T- Extensión del tumor primario	
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No hay evidencias de tumor primario
T1 T1a T1b T1c	Tumor órgano-confinado. No clínica. No imagen <5% del tejido >5% del tejido Tumor identificado por biopsia
T2 T2a T2b T2c	Tumor órgano-confinado. Sí clínica. Sí imagen < de la mitad de un lóbulo > de la mitad de un lóbulo (pero no dos) Ambos lóbulos
T3 T3a T3b	Tumor extracapsular o invasión de vesículas seminales Afectación extracapsular (uni o bilateral) Invasión de vesícula(s) seminal(es)
T4	Tumor que invade estructuras adyacentes

N- Gánglios linfáticos regionales	
NX	No se pueden evaluar los gánglios linfáticos regionales

N0	Ausencia de ganglios linfáticos locorregionales
N1	Presencia de ganglios linfáticos locorregionales

M- Metástasis	
MX	No se puede evaluar la afectación a distancia
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia
M1a	Diseminación a uno o varios ganglios distantes
M1b	Diseminación a huesos
M1c	Diseminación a otras partes

Tabla 2: Sistema TNM de determinación del estadio¹⁴.

Las posibilidades de control de la enfermedad se reducen al pasar de T2 a T3 (de órgano-confinado a localmente avanzado), puesto que en este último es más probable que exista enfermedad a distancia, disminuyendo la supervivencia a un 30%.

1.6.1. Resonancia magnética e interpretación de las imágenes

Los avances en la resonancia magnética permiten obtener información morfológica y funcional del tejido prostático con alta sensibilidad, técnica conocida como resonancia magnética multiparamétrica (RMNmp). Ésta, asocia imágenes obtenidas en la secuencia T2 y T1 junto con las imágenes de espectroscopia, difusión y tras administración de contraste endovenoso/perfusión. De esta forma, se proporciona información morfológica, metabólica, molecular y vascular del tejido.

La integración de varias de estas secuencias asegura resultados óptimos, permitiendo una mejor localización tumoral^{3,13}. Para ello, se necesitan equipos de 3 Tesla. Es importante conocer que tras la realización de una biopsia, es necesario demorar esta prueba unas semanas para que los cambios hemorrágicos y fibróticos no distorsionen la imagen. A su vez, la presencia de prostatitis crónica o hiperplasia benigna de próstata pueden conducir a falsos positivos³.

A continuación, se describen las diferentes técnicas de imagen en RMN utilizadas para el estudio del cáncer de próstata¹³, las cuales se resumirán posteriormente en la Tabla 3:

a) Resonancia magnética morfológica: T1 y T2

Imprescindible para describir la anatomía prostática. En la imagen ponderada en **T2**, la zona periférica de la glándula se muestra hiperintensa, mientras que la zona central y transicional se aprecian hipointensas (*fig. 1*). A través de la imagen en **T1** valoramos las adenopatías pélvicas, las metástasis óseas y los cambios hemorrágicos post-biopsia³. Esto último puede ser útil si existe distorsión de las imágenes en otras secuencias⁵.

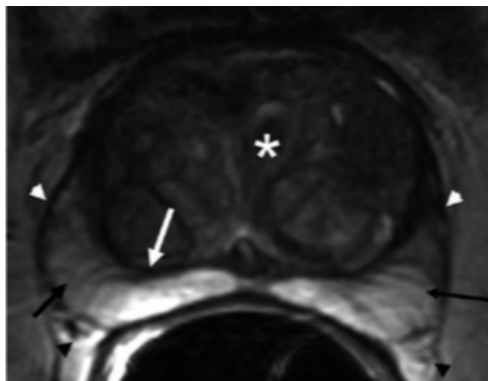


Figura 1. Anatomía en corte axial ponderado en T2. Señal hiperintensa normal de la zona periférica (flechas negras). Pseudocápsula quirúrgica (flecha blanca). Zona transicional con hipertrofia heterogénea normal (asterisco). Cápsula verdadera (cabezas de flechas blancas). Plexo neurovascular (cabezas de flechas negras)³.

La sospecha de tumor, así como la recurrencia, puede establecerse ante la presencia en T2 de áreas hipointensas. Sin embargo, en la zona transicional se dificulta la visión del tumor por su estado basal hipointenso^{2,3,5,15}.

La **cápsula prostática** se caracteriza por su baja intensidad de señal alrededor de la zona periférica (*fig. 1*). Los criterios para detectar la extensión extracapsular podrían ser la presencia de cápsula irregular, rotura de la misma, extensión a grasa periprostática, contacto de >12 mm con cápsula, obliteración del ángulo rectoprostático, asimetría o afectación de haces neurovasculares. Los dos últimos han demostrado ser factores predictivos importantes.

b) Espectroscopia por RMN (MRE)

Esta modalidad detecta variaciones de metabolitos en los tejidos, de forma que los valores se pueden representar cuantitativa y cualitativamente (*fig. 2*). En el tejido prostático maligno, el **cittrato** está disminuido, teniendo en cuenta que también lo está en la prostatitis o en hemorragias, y de forma fisiológica en la zona central y transicional de la glándula. La

colina está presente en la membrana celular, por lo que está aumentada en la neoplasia, siendo criterio de sospecha el cociente (creatina + colina) / citrato $>0.7^{2,3,5,13,16}$.

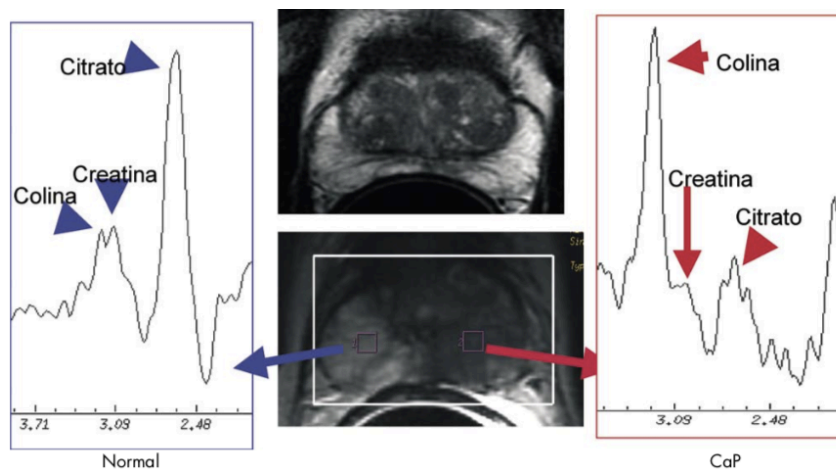


Figura 2. Curva espectroscópica normal a la izquierda y sugestiva de Cancer de Próstata a la derecha en diferentes voxels. En el tejido normal, el citrato está aumentado y la colina disminuida, mientras que en el tejido patológico ocurre lo contrario².

c) RMN ponderada por difusión (RMD)

Del inglés *diffusion-weighted images (DWI)*, se trata de una técnica basada en el movimiento de las moléculas de agua libre en el espacio intersticial y a través de la membrana celular. Podemos apreciar mayor difusión en el tejido normal en comparación con el neoplásico (*fig. 3*), ya que en éste aumenta la celularidad, limitando así el movimiento de agua. Esto se refleja en un aumento de los valores de difusión en la imagen. La interpretación de la secuencia requiere calcular el coeficiente de difusión aparente (**ADC**), que indica el área que ha recorrido una molécula de agua por unidad de tiempo, siendo sugestivo de tumor áreas de baja intensidad. El ADC se calcula para todos los píxeles de la imagen, obteniendo un mapa paramétrico^{3,5}. No hay cifras que distingan claramente la neoplasia, pero valores $<1.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ son altamente sugestivos³ (*fig. 6*).

No se puede estudiar la **extensión extracapsular** a través de los mapas de DWI y ADC puesto que presentan difusión restringida.

d) RMN con contraste dinámico o perfusión (RMC)

Tras la administración de contraste a base de gadolinio, esta técnica distingue los cambios en las características vasculares del tejido canceroso, con un lavado temprano, rápido y fuerte de dicho material entre el espacio vascular y extravascular (*fig. 4, 5 y 6*).

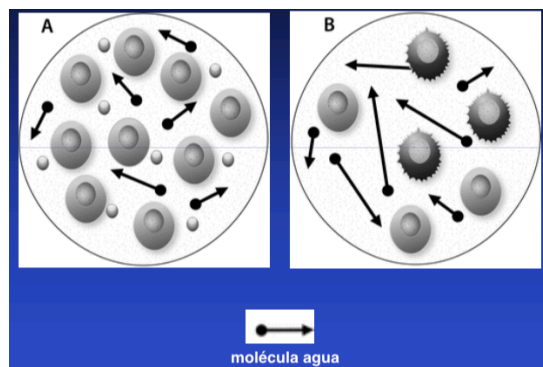


Figura 3. Movimiento de las moléculas de agua en tejido con alta densidad celular (a) y con baja densidad celular (b). En el primero existe una restricción del movimiento de las moléculas¹⁴.

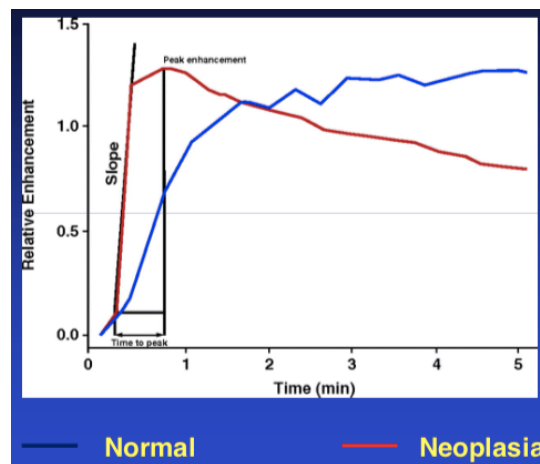


Figura 4. Lavado de material de contraste en tejido normal y neoplásico. En éste último se produce un lavado temprano, rápido y fuerte de dicho material¹⁴.

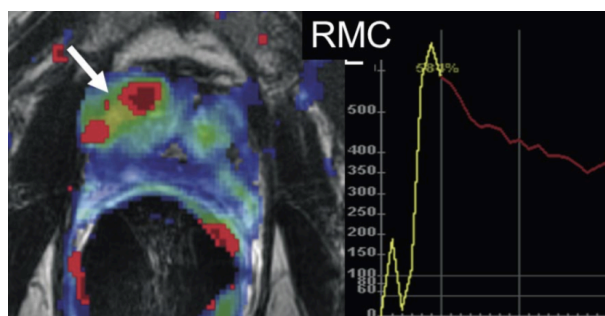


Figura 5: Imagen de perfusión con contraste, mostrando mapa en color de la lesión en la zona transicional derecha (flecha), con una curva de sospecha por la elevada pendiente inicial, indicativo de marcada captación al contraste y un lavado del mismo en el tiempo, traducido por descenso rápido de la curva³.

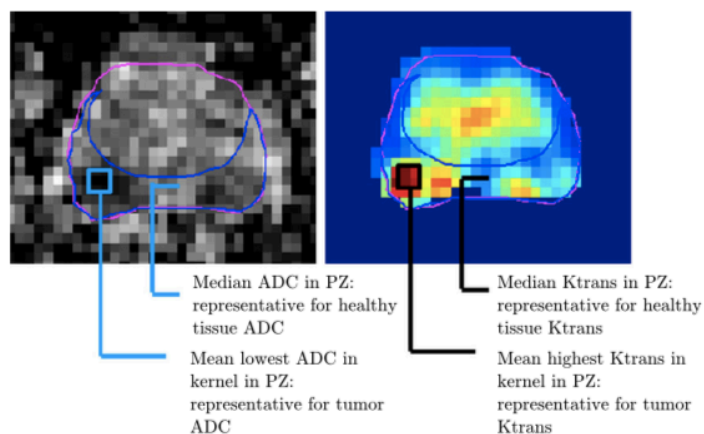


Figura 6: Imagen de mapa ADC y de perfusión, representando tejido tumoral y tejido sano. Niveles bajos de ADC y altos de K^{trans} indican presencia tumoral¹⁷.

Secuencia	Significado biológico	Hallazgos
Ponderada en T2	Morfología	↓ señal nodular
Espectroscopia	Metabolismo	↑ ratio (colina+creatina)/citrato
Difusión	Densidad celular	↓ valor ADC con ↑ de señal en DWI
Perfusión	Vascularización	↑ pendiente inicial (>200%)+lavado rápido ↑ K^{trans} , K_{ep} , V_e

Tabla 3. Principales características de la RM funcional en presencia de tumor³.

La base de esta técnica se basa en el aumento de la angiogénesis en el tumor, y se necesita de una secuencia ponderada en T1 para visualizar estos cambios⁵. Se puede medir cuantitativamente estas variables generando una constante de transferencia de volumen (K^{trans}) (permeabilidad vascular), una constante de velocidad (K_{ep}) (difusión de espacio extracelular al plasma) y fracción del espacio extravascular del tumor (V_e)⁵.

Las principales indicaciones para la utilización de la RMN son las siguientes³:

- Estadificación local, regional o a distancia
- Guía para toma de muestras tras biopsias previas negativas
- Diferenciar neoplasia latente de agresiva
- Seguimiento activo
- Monitorización terapéutica

Para intentar unificar las técnicas en RMN y la interpretación de sus imágenes, se desarrolló un Sistema de Datos e Informes de Imagen de Próstata (PI-RADS) en 2012, el cual ha sido actualizado en 2015 (PI-RADS v2)¹⁸. Este establece una puntuación del 1 al 5 en cada secuencia, con una puntuación máxima de 20. Su objetivo es identificar con alto nivel de probabilidad la presencia de cáncer¹⁸.

El PI-RADS v2 está diseñado para la valoración antes de la biopsia y no debe usarse para la estadificación, monitorización terapéutica, recurrencia o progresión de la enfermedad¹⁸.

PI-RADS 1	Muy poco probable que esté presente cáncer clínicamente significativo
PI-RADS 2	Poco probable que esté presente cáncer clínicamente significativo
PI-RADS 3	La presencia de cáncer clínicamente significativo es posible
PI-RADS 4	Es probable que esté presente cáncer clínicamente significativo
PI-RADS 5	Es muy probable que esté presente cáncer clínicamente significativo

Tabla 4: Categorías de evaluación PI-RADS v2¹⁹.

No se recomienda biopsia con PI-RADS 1-2 pero sí a partir de 4-5, sin embargo, esta guía no incluye algoritmos terapéuticos o de actuación, pero es probable que en nuevas actualizaciones lo haga.

1.7. Tratamiento

El tratamiento en la enfermedad parte de seis opciones: **observación, vigilancia activa, cirugía, radioterapia, hormonoterapia y quimioterapia**. La diferencia entre las dos primeras, parte de que en la vigilancia activa se valora la evolución del cáncer con pruebas periódicas (PSA, tacto rectal, biopsias,...), mientras que en la observación solo se trata la sintomatología de forma paliativa. La vigilancia activa es aplicable en los cánceres de próstata de bajo grado que cumpla las siguientes características: Gleason <7, PSA <10, 1 ó 2 cilindros afectados, <50% del cilindro afectado y esperanza de vida de >10 años¹².

La cirugía sigue siendo la opción terapéutica con intención curativa más frecuentemente realizada en tumores órgano-confinados⁵, indicada en pacientes con esperanza de vida superior a 10 años.

La radioterapia, al igual que la cirugía, está indicada en tumores órgano-confinados. En caso de bajo riesgo, está indicada de forma aislada, mientras que en riesgo intermedio y alto, la asociación con la hormonoterapia, tal y como se presenta en las guías clínicas, muestra mejores resultados que la radioterapia. Dicha terapia hormonal disminuye los niveles de testosterona a niveles de castración⁵. Sin embargo, se han asociado numerosos efectos secundarios a este tratamiento hormonal, tales como osteoporosis, cambios metabólicos, disfunción eréctil, depresión, morbilidad cardíaca y disfunción cognitiva¹². Por ello, en caso de recidiva bioquímica sin aparente enfermedad macroscópica, una buena opción podría ser la administración de la terapia hormonal de forma intermitente, la cual tendría eficacia similar que la continua, con menos efectos adversos así como una probable menor proporción de resistencias⁴.

Un subtipo de radioterapia es la braquiterapia transperineal, la cual consiste en la colocación de semillas radioactivas o catéteres por los que se aplica una fuente radioactiva en la zona tumoral. Se emplea en tumores de bajo grado o en riesgo intermedio, combinado con la radioterapia externa.

La quimioterapia está indicada en tumores metastásicos y resistentes a la castración tras agotarse el resto de medidas terapéuticas o si los pacientes no son candidatos a otras opciones. El más usado es el docetaxel.

Puesto que esta revisión trata de los efectos en imagen de resonancia tras la hormonoterapia, nos vamos a centrar en el tratamiento hormonal.

1.7.1. Tratamiento hormonal

Los andrógenos actúan sobre la función y la estructura de las células prostáticas, pero también ejercen actividad sobre las células malignas en el cáncer de próstata. En ello se basa la eficacia de la terapia que bloquea la acción de estas hormonas. Al inicio, este tratamiento se muestra eficaz frente al cáncer, retardando la progresión tumoral. Sin embargo, con el tiempo el cáncer se vuelve andrógeno-independiente, produciéndose una proliferación celular más agresiva, tal y como muestra un estudio en el que a los 5 años el 51% se hará hormonorresistente²⁰. Es por ello que la monoterapia no debería considerarse una terapia con intención curativa. De hecho un estudio demostró que el 37% de los pacientes bajo tratamiento hormonal exclusivo experimentaron recurrencia tras una mediana de 51 meses²¹.

La TDA (terapia de privación de andrógenos) puede ser útil en recurrencias tras la ineffectividad de un tratamiento con intención curativa. Se emplea como tratamiento neoadyuvante de cara a la radioterapia en los tumores de riesgo intermedio y alto, con el objetivo de lograr mayor eficacia terapéutica. De forma secundaria, reduce el tamaño prostático y por tanto, se irradia menos tejido circundante, lo que se traduce en una menor toxicidad^{17,22}. Podría administrarse como tratamiento paliativo en caso de no poder ser tratado ni con cirugía ni con radioterapia.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos principales

El objetivo principal se basa en determinar los parámetros de RMN más precisos para localizar la región tumoral en pacientes con cáncer de próstata tratados con hormonoterapia. Comparación de las imágenes pre- y post-tratamiento hormonal de las diferentes técnicas de RMN morfológica y funcional. A su vez, se pretende comparar estas imágenes con las obtenidas en pacientes no tratados con hormonoterapia.

2.2. Objetivos secundarios

- Estrategias para identificar resistencias y recurrencias a través de las imágenes.
- ¿Qué relación hay entre la duración del tratamiento y la visibilidad del tejido tumoral? El objetivo es valorar tras cuanto tiempo en tratamiento se producen cambios en las imágenes.
- ¿Es posible la elección de diferentes umbrales para delimitar el tumor? Las imágenes se componen de unos parámetros que indican presencia de tumor, pero con el tratamiento hormonal, estos se modifican, por lo que disminuye la visibilidad tumoral. Es por ello que se busca el cambio en estos parámetros para una mejor visión de tumor.
- Correlación entre RMN y variables clínicas, tales como nivel de PSA. El nivel de PSA es un valor clínico que puede indicar persistencia o recurrencia de cáncer, por lo que la relación de este con la presencia de tumor en la imagen puede resultar de gran ayuda para un mejor control de la enfermedad.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Tipo de diseño:

Este estudio consiste en una revisión sistemática sobre los marcadores de imagen de Resonancia Magnética tras la terapia hormonal en pacientes afectados de cáncer de próstata.

3.2. Selección de estudios:

Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando las siguientes **bases electrónicas**: PubMed, Researchgate, Intramed, Cochrane, TripMedicalBase y Google Académico. No se acotó la búsqueda en base al tipo de estudio, pero sí se hizo en base al idioma, restringiéndose a inglés y español. Fueron incluidos tanto estudios de tipo prospectivo como retrospectivo. Se incluyeron artículos con nivel de evidencia alto, tales como metaanálisis y revisiones sistemáticas, artículos completos y originales, publicados en los últimos 10 años con el fin de analizar los estudios más actuales, y realizados exclusivamente en humanos, a fin de seleccionar la evidencia más aplicable a la práctica clínica. Se excluyeron aquellos realizados ex vivo.

La búsqueda se ha realizado con las **palabras clave**:

- *Cancer of Prostate / Prostate Cancer / Cancer of the Prostate / Neoplasms*
- *Prostate / Prostatic Neoplasms*
- *Drug therapy / Hormone therapy / Castration*
- *Magnetic resonance Imaging*

Las anteriores fueron relacionadas mediante los operadores booleanos AND y OR, obteniendo con la primera estrategia de búsqueda 60 artículos, de los cuales fueron seleccionados 27 tras la lectura crítica de los títulos y los abstract. Realicé una segunda búsqueda ya que quería tener más información puesto que es un tema de creciente interés clínico y con repercusión tanto en la estadificación como en la actitud terapéutica, pero el resultado fue limitado. En esta segunda búsqueda, se identificaron 45 artículos, y tras una lectura crítica, 12 fueron seleccionados.

Tras la lectura completa de las 39 publicaciones, 12 fueron descartados y 20 artículos fueron seleccionados para la introducción y para entender algunos conceptos relacionados con el tema a tratar. Los 7 estudios restantes, fueron analizados e idóneos para resolver las dudas planteadas en esta revisión, cumpliendo los criterios requeridos que a continuación se exponen: los pacientes deben estar diagnosticados de cáncer de próstata, y realizarse una resonancia antes y después de la terapia hormonal, para una correcta comparación de imágenes. También se incluyen artículos en los que previo a la resonancia magnética tenían prescrito tratamiento hormonal. Los artículos excluidos no cumplen los criterios establecidos para la revisión por ser pacientes sometidos tanto a la terapia hormonal como a la radioterapia, por ser artículos similares a los seleccionados, por estar la RMNmp encaminada a la realización de la biopsia, por presentar un tamaño muestral pequeño, así como presentar una aportación de datos escasa.

Las revisiones sistemáticas constituyen una herramienta esencial para sintetizar la información científica disponible, dar validez a las conclusiones de los estudios e identificar las áreas de incertidumbre donde sea necesario basar una futura investigación. Además, constituyen la base de la medicina actual, conocida como Medicina Basada en la Evidencia⁽¹⁴⁾.

Con el objetivo de asegurar la calidad metodológica de las lecturas seleccionadas, éstas se evaluaron en base a la sistemática CASPe²⁵, y tras ello, se procedió a una lectura crítica de los artículos, con la extracción de datos y el análisis y síntesis de los resultados.

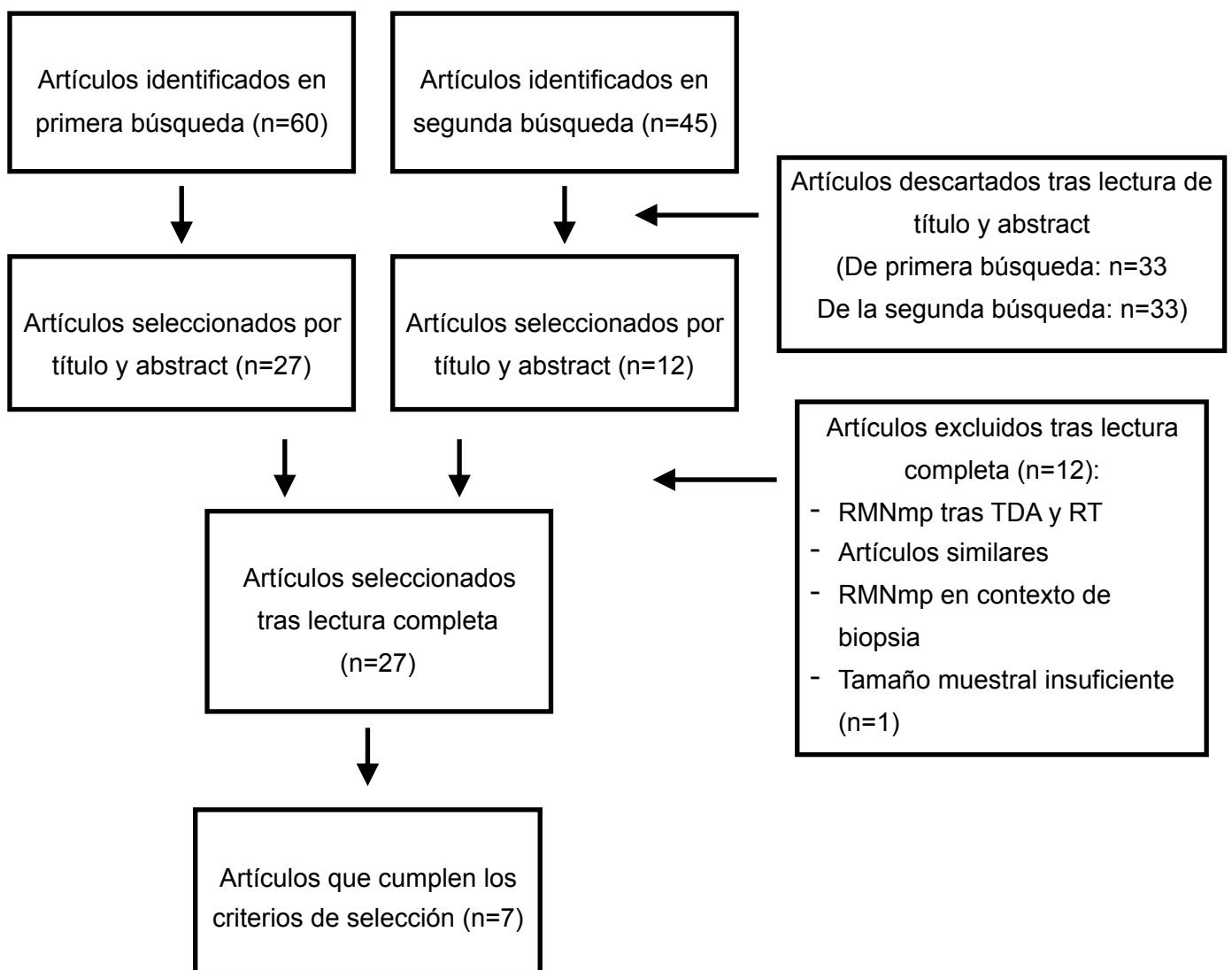


Figura 7. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda.

4. RESULTADOS

4.1. Objetivos planteados en los artículos

El objetivo de comparar los resultados de los distintos estudios tiene como finalidad hallar aquellos marcadores de imagen que permiten detectar la presencia de tumor tras la terapia de supresión hormonal, así como su correlación con la clínica. Todo ello se basa en la necesidad de conocer la presencia y extensión de tumor para una correcta estadificación y planificación de una radioterapia individualizada a cada tipo de paciente.

Se han seleccionado aquellos estudios que incluyen pacientes diagnosticados de cáncer de próstata, a los que se les realiza una resonancia magnética antes y después del tratamiento supresor de andrógenos, con posterior comparación entre ambas imágenes. También se incluyen aquellos estudios en los que la resonancia se realiza sólo después de la terapia hormonal, puesto que en la práctica clínica muchos pacientes ya se encuentran bajo este tratamiento, siendo imposible la comparación con una imagen previa. Algunos de los pacientes de los estudios serán sometidos a radioterapia, mientras que en otros el tratamiento de castración representa una opción paliativa, tratándose en todo caso de enfermedad localmente avanzada o metastásica. A su vez, estos pacientes no deben haber sido sometidos a ningún otro tratamiento.

Estos estudios han de incluir las técnicas de imagen de resonancia magnética capaces de representar tanto los cambios en la zona tumoral como en la zona glandular benigna. También comparan los niveles de PSA y se busca correlación con los distintos marcadores de imagen.

Finalmente, se busca el ajuste de las diferentes variables estudiadas que permitan una mejor visualización del volumen del tumoral.

4.2. Características de los estudios incluidos

Art.	Año de publicación	Tipo	Tamaño muestral (n)	Edad (años)	Grado Gleason
Hötker AM	2015	Retrospectivo	32	Media=69	7 (3+4)*
Vargas HA	2011	Revisión			
Alonzi R	2010	Prospectivo	20	De 47 a 78	Entre 6 - 9
Groenendaal G	2012	Retrospectivo	96	Media=68	a)** 7'72; b)** 7'05
Barrett T	2011	Prospectivo	23	Mediana=74	Media= 7 (3+4)
Kim AY	2014	Retrospectivo	48	Media=67'2	Media= 8
Daniel M	2018	Retrospectivo + posterior prospectivo	28	Mediana=73	Media= 7

Tabla 5. Características de los estudios.

* El 41% de la muestra

a)** De 0 a 3 meses en tratamiento hormonal; b)** > de 3 meses en tratamiento hormonal

4.3. Síntesis de los resultados obtenidos

Tras la deprivación androgénica, se evalúa la eficacia terapéutica mediante el control de los niveles séricos de testosterona, PSA y PSA nadir (valor más bajo de PSA tras tratamiento). El aumento de los dos últimos valores indica que hay riesgo de progresión del cáncer, pudiendo tratarse de un tumor hormonorresistente²¹. A pesar de la utilidad de estos marcadores, el 15-20% de los pacientes bajo el tratamiento hormonal de cáncer de próstata, presentan progresión de la enfermedad con niveles de PSA <4 ng/ml^{4,21}. Esto, sumado a que con los niveles de PSA no se puede diferenciar entre recurrencia local y a distancia, puede que este parámetro dificulte el control evolutivo clínico. Es por ello que se está estudiando la función de la RMN en el control evolutivo post-tratamiento, sin olvidar la utilidad de ésta en la planificación de la radioterapia, gracias a una localización tumoral más precisa.

A) Secuencia T2

Es bien sabido que la terapia de deprivación de andrógenos causa cambios significativos en la imagen prostática en RMN. A corto plazo, no se producen apenas cambios reseñables, mientras que tras 2-4 meses de tratamiento se muestra una disminución generalizada difusa de la intensidad de señal en imágenes ponderadas en T2^{1,5,20,23}. Este hecho puede dificultar la evaluación de respuesta al tratamiento y puede conllevar una sobre o infraestimación a la hora de delimitar el volumen tumoral¹. Es por ello que se están investigando estos cambios mediante parámetros de resonancia magnética funcional, conocida como RMN multiparamétrica.

Ésta técnica de imagen es bastante clara a la hora de evaluar un tumor tras la cirugía o la radioterapia, sin embargo, hay pocos estudios sobre los efectos de la TDA en las imágenes funcionales.

B) Espectroscopia (RME)

En cuanto a la espectroscopia, se produce de forma temprana una disminución de los metabolitos en el tejido benigno. Tras unos 4-6 meses de tratamiento, se observa una disminución global de los metabolitos prostáticos (atrofia metabólica total) en un 25-30% de los pacientes^{5,16,20}.

C) Difusión (RMD)

Se ha demostrado que antes de la privación hormonal, el ADC tumoral es más bajo que en el tejido benigno. En respuesta al tratamiento, de forma teórica se destruye la integridad celular y se produce mayor movimiento de las moléculas de agua, con el consecuente aumento del ADC.

En los estudios seleccionados se comparan las imágenes obtenidas antes y después de iniciar el tratamiento hormonal, observando que tras 98 días de tratamiento, el **ADC del tumor** aumenta hasta un 17%^{1,5,17} (*fig. 8 y 10*), sin llegar a los valores de ADC del tejido benigno. En un estudio²³ se compara las imágenes de un grupo de pacientes no sometidos al tratamiento hormonal con otro grupo ya en tratamiento, observando, tal y como se muestra en la *figura 9*, que en los tratados el ADC tumoral es mayor, y por tanto, el tumor es menos visible en el mapa paramétrico.

A pesar de ello, se ha visto que de forma temprana no hay cambios significativos en el ADC del tejido tumoral²⁰, lo cual puede ser reflejo de los efectos antiangiogénicos y apoptóticos del endotelio producidos por la TDA más que por la propia apoptosis del tumor. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (*fig. 11*). Otras probables explicaciones a la vista de dicho dato contradictorio mencionado, podrían ser: haber tomado diferentes valores en el DWI, ser un estudio con un tamaño muestral pequeño, o un cambio en las ROI (región de interés).

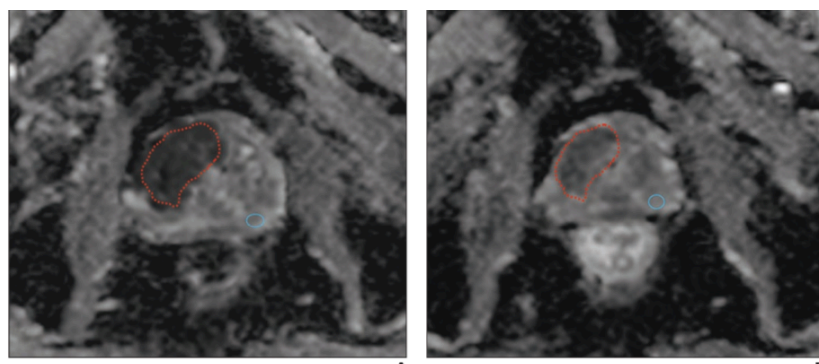


Figura 8. ADC antes y después del tratamiento hormonal, observando una disminución de la visibilidad tumoral²¹.

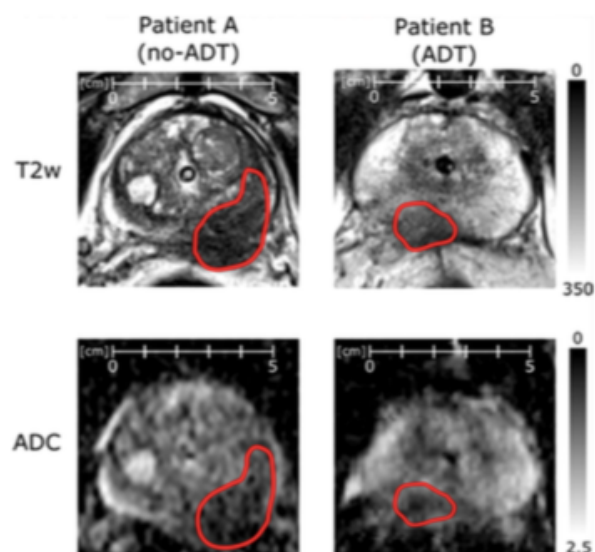


Figura 9. Secuencia T2 y mapa ADC: Paciente A sin TDA, paciente B tras 2 meses en TDA. Se observa una disminución del volumen tumoral en ambas técnicas de imagen²³.

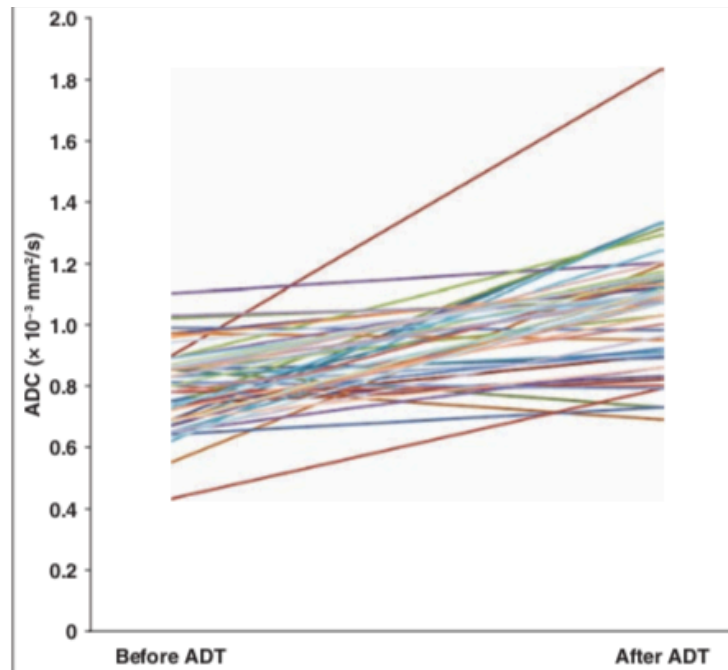


Figura 10. Gráfica de ADC antes y después del tratamiento hormonal. Se observa como el ADC tumoral aumenta significativamente tras la TDA²¹.

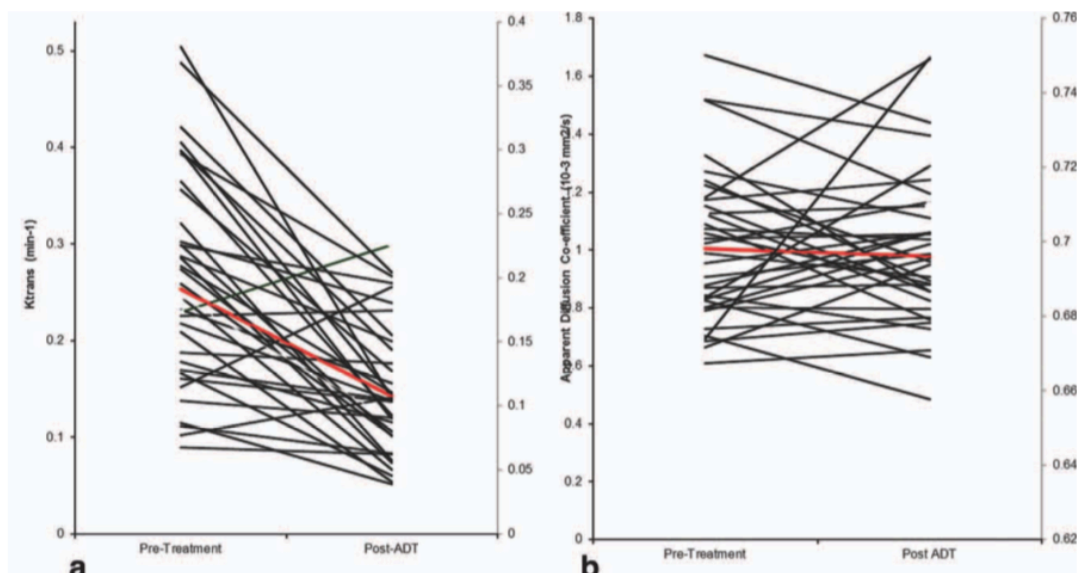


Figura 11. Gráfica de DCE (a) y DWI (b) antes y tras 3 meses en tratamiento, no habiendo significación estadística en el ADC²⁰.

Como se ha mencionado, a pesar de que el **ADC del tejido benigno** se mantiene superior al ADC tumoral tras la TDA, éste experimenta una disminución de hasta un 15-20%²³, probablemente debido a los cambios involutivos producidos (edema, fibrosis, atrofia, deshidratación extravascular-extracelular...), tal y como muestran las prostatectomías realizadas tras la TDA²¹. Sin embargo, otro estudio¹⁷ muestra que la mediana de ADC

representativo de tejido sano, se mantiene sin cambios. Esto último puede justificarse por una mayor afectación tras el tratamiento del tejido tumoral en comparación con el benigno.

D) Contraste endovenoso dinámico (RMC)

Se produce una destrucción de los vasos sanguíneos a causa de la TDA en la glándula prostática. De esta forma, en el área que hace referencia al **tejido maligno** se muestran una disminución de los valores $K^{trans1,15,17,20}$, K_{ep}^{20} y $IAUGC90^{20}$ (*fig. 11*). Los mayores cambios vasculares se producen tras un mes en tratamiento hormonal¹⁵, cifrándose en torno al 56%¹. Sin embargo, la disminución observada de estos parámetros en el **tejido benigno** no fue significativa en ninguno de los estudios, ni guarda relación entre los valores de tejido benigno y maligno tras un tiempo en tratamiento. Por lo tanto, estos parámetros podrían tener un valor limitado en este contexto clínico.

Otros aspectos comparados son los mencionados a continuación:

Se ha visto que en los primeros 4 meses de tratamiento, el **volumen** prostático se reduce aproximadamente un 33%¹, mientras que al alcanzar este periodo, se produce el efecto máximo, reduciéndose hasta un 50%²¹. Continúa haciéndolo hasta los 12 meses tras el inicio del tratamiento supresor, aunque a un ritmo más lento, reduciéndose mínimamente después de ese periodo²². A pesar de ello, se debe tener en cuenta que no necesariamente se reduce el estadio tumoral^{5,21}, puesto que el tamaño se reduce mucho más (44%) en la zona benigna en comparación con la zona tumoral (29%). Este hecho refleja que el volumen glandular se reduzca a un ritmo mayor de lo que lo hacen los niveles de PSA¹.

En los siguientes estudios^{1,15,17,20,21,23} se delimitan las regiones sospechosas (**ROI**) antes del tratamiento hormonal, consiguiendo una significación estadística en los resultados. En contraste, en los estudios que se incluyen pacientes sin delimitación previa, el resultado no es estadísticamente significativo. Ha resultado eficaz seleccionar las ROI de las imágenes pre-tratamiento si no es posible distinguir el tumor tras el tratamiento. A su vez, seleccionar diferentes valores de **umbral** en la imagen, teniendo en cuenta la duración del tratamiento hormonal y el grado de Gleason, se traduce en una mejor y más precisa visión del tumor^{17,23}. Como se muestra en la *fig. 12*, el paciente 1 estuvo bajo tratamiento durante menos de 3 meses, mientras que el paciente 2 lo hizo durante un mayor tiempo, apreciándose una disminución de la visibilidad de la región sospechosa en la imagen de este último (*2a y 2b*), con una mejor identificación de esta al ajustar la ventana (*2c y 2d*). (Ver también *fig. 13*).

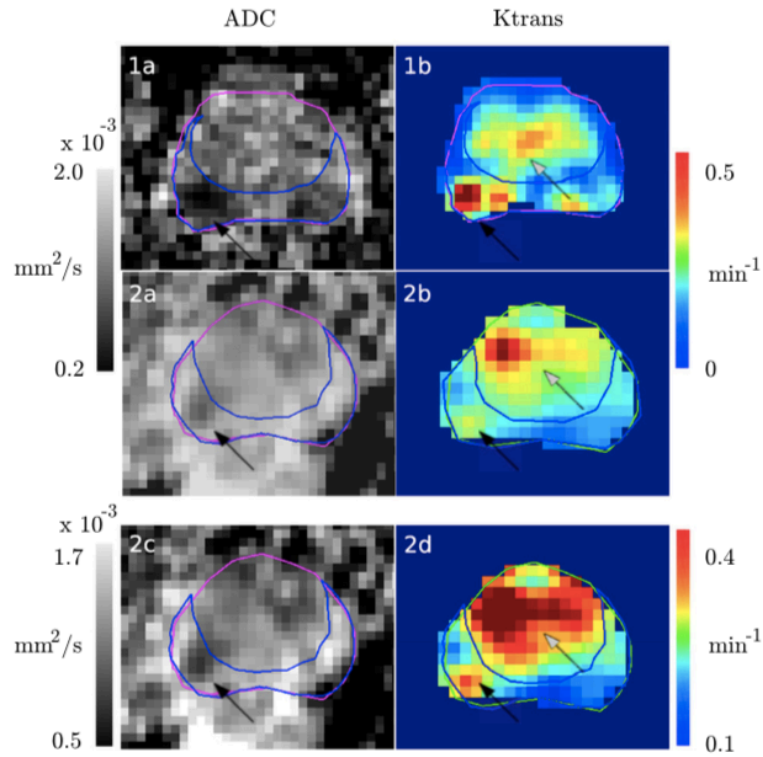


Figura 12. Mapas de ADC y K^{trans} de dos pacientes. Las flechas negras apuntan a las regiones sospechosas de tumor. Las flechas blancas apuntan a regiones que probablemente contienen HBP. El paciente 1 (1a y 1b) había usado tratamiento hormonal durante < de 3 meses en el momento del examen de RM. El paciente 2 (2a, 2b, 2c y 2d) había usado el tratamiento hormonal durante > de 3 meses en el momento del examen de RM. En ambos pacientes se encuentra un volumen sospechoso en el lado derecho de la PZ. Sin embargo, la visibilidad de la lesión sospechosa es mayor para el paciente 1, por lo que el ajuste de la ventana/nivel mejora la visibilidad de la lesión sospechosa después de un tratamiento hormonal prolongado¹⁷.

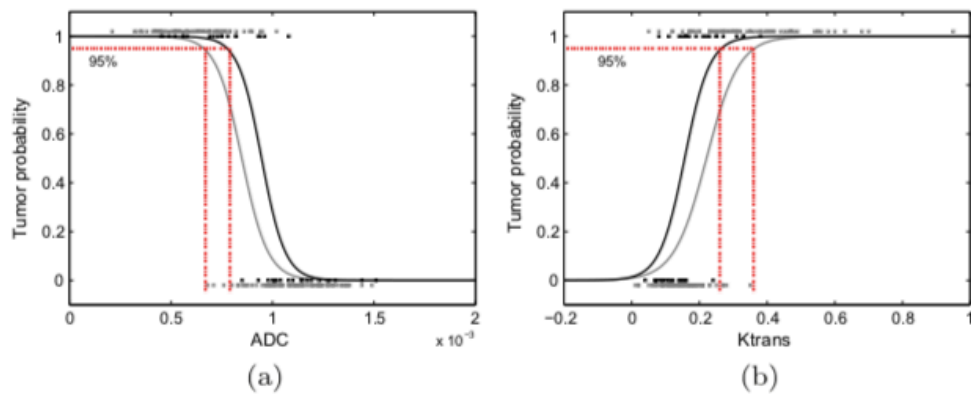


Figura 13. Probabilidad de tumor para diferente duración del tratamiento hormonal. La línea gris representa la función de probabilidad de tumor para los pacientes que usaron tratamiento hormonal de 0 a 3 meses en el momento del examen de RM. La línea negra representa la función de probabilidad de tumor para los pacientes que usan el tratamiento hormonal durante más de 3 meses en el momento del examen de RM¹⁷.

Comparar las imágenes con los datos de la biopsia o el tacto rectal puede aportar información adicional sobre la localización del tumor^{23,24}. De hecho, en un estudio²³ se modificó aproximadamente el 25% de las regiones que representaban el tumor teniendo en cuenta la biopsia. Es por ello que el recurrir a esta información se podría incluir de manera

rutinaria a la hora de delimitar el tumor. También puede resultar beneficioso ampliar el margen perteneciente al tumor en las imágenes de RMN para evitar al máximo el error.

No hay una correlación proporcional entre los valores de imagen de RMN con respecto a la duración del tratamiento hormonal. Podría explicarse por una mayor acción de éste en las primeras semanas y una disminución del efecto tras un tiempo prolongado. Sí que es cierto que a mayor tiempo de tratamiento, más cambios en las imágenes^{5,15,17} (fig. 14).

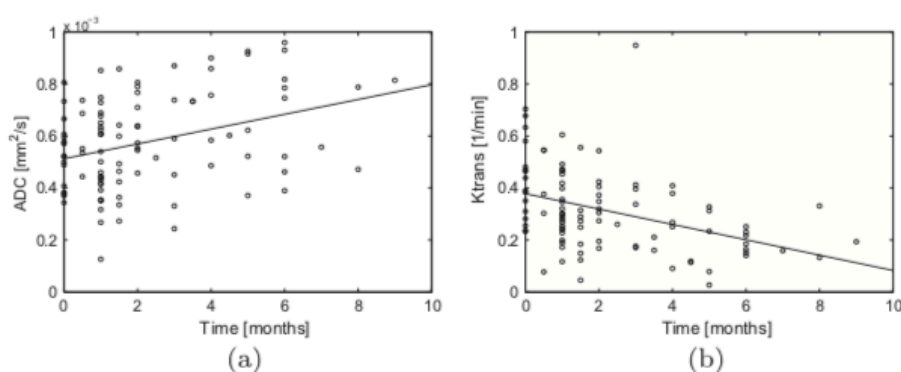


Figura 14. Correlación entre la duración de la terapia hormonal y el ADC medio más bajo y los K^{trans} medios más altos en la zona periférica. Se observa que tras un tiempo en tratamiento existe mayor diferencia de los parámetros¹⁷.

Correlación de hallazgos en resonancia magnética y variables clínicas:

Tras la TDA, se ha visto que los niveles de **PSA** disminuyen hasta una mediana del descenso de un 94%¹.

Giles et al.²⁷ afirmaron que los niveles basales de ADC en el tumor guardan una relación con la progresión en pacientes bajo vigilancia activa, pero tras la TDA, no disponemos de suficientes resultados para obtener conclusiones. Si los cambios en el nivel de PSA mostraran una asociación con los marcadores de imagen, permitiría una mejor monitorización terapéutica. Sin embargo, no guardan relación proporcional los valores de **ADC** y el **PSA** antes y después del tratamiento²¹. Sólo se observa que cuanto más aumenta el ADC, más disminuye el nivel de PSA. Así, con un nivel PSA no medible, el ADC es un 25% mayor, mientras que con uno medible, es sólo un 7% mayor^{1,20}. En cuanto a los parámetros de **RMC**, solo el K_{ep} muestra una correlación negativa con los niveles de **PSA**²⁰.

RECURRENCIA TRAS TDA

Una parte significativa de los hombres sometidos a la TDA, experimentarán una progresión de la enfermedad, con o sin resistencia a la castración^{5,20}.

Algunos estudios mostraron que entre 37-50% de los pacientes tratados exclusivamente con tratamiento hormonal recurrieron a los 3 meses^{5,21}.

Actualmente, el método para valorar la posible recidiva a nivel local es una elevación de los niveles PSA o un tacto rectal anómalo, y es posible que la incorporación de la RMN funcional en el seguimiento tras el tratamiento pueda considerarse una ventaja a la hora de realizar el control evolutivo del paciente^{5,21}.

5. DISCUSIÓN

5.1. Resumen de resultados

La terapia supresora de andrógenos se puede establecer como neoadyuvancia a la radioterapia por su efecto reductor tanto del tejido neoplásico como del sano, disminuyendo el área de radiación, y por tanto, el riesgo de irradiación del tejido circundante. Sin embargo, la evaluación de la respuesta terapéutica tras la hormonoterapia con las técnicas de imagen de resonancia magnética resulta difícil. Tras un tiempo de privación androgénica se producen una serie de fenómenos: la contracción, la atrofia, la fibrosis y el edema, tanto en el tejido benigno como en el maligno prostático. Éstos reflejan una distorsión en las imágenes de resonancia magnética ponderada en T2. Por este motivo, en esta revisión se comparan los biomarcadores de resonancia magnética multiparamétrica que permiten una mejor estadificación en pacientes tratados con bloqueo androgénico, los cuales tienen en cuenta el aumento de celularidad, la presencia de neovascularización y variaciones en los metabolitos, todo ello típico en presencia de neoplasia. A su vez, se estudian los efectos de la terapia sobre el volumen glandular y sobre el nivel de PSA.

Por una parte, la atrofia metabólica total producida a los pocos meses en estos pacientes, reduce la utilidad de la RMN espectroscópica en este contexto.

En cuanto a la técnica de difusión, los cambios en los valores de ADC tras la TDA se relacionan negativamente con los cambios de celularidad. En el tejido tumoral se aprecia un aumento de este parámetro debido a la muerte celular, mientras que en el tejido benigno se

observa una disminución, probablemente debido a los cambios anteriormente mencionados. El hecho de que el ADC tumoral sea inferior al ADC del tejido sano tras el tratamiento, podría ser indicativo de un tumor residual, tal y como muestran los resultados histológicos tras las prostatectomías. Por ello, en el seguimiento del tratamiento, un aumento del ADC representaría la muerte celular tumoral, y niveles bajos de éste pueden indicar persistencia de tumor o recurrencia.

A su vez, se ha visto que la constante de transferencia de volumen (K^{trans}), la constante de velocidad (K_{ep}) y la IAUGC90s disminuyeron tanto en el tumor como en el tejido sano tras la hormonoterapia a causa de la desvascularización, pero sólo hubo significación estadística en el tejido tumoral. Sin embargo, el cambio en los parámetros de DCE observados de forma temprana se pueden explicar más por los efectos antivascuales y apoptóticos de las células endoteliales, que por la muerte de las células tumorales, lo cual se produce tras un tiempo en tratamiento. En conclusión, la DCE va a ser útil para detectar recurrencia/ resistencia tumoral dada la capacidad de esta modalidad de imagen para detectar la angiogénesis.

Relacionando la duración de la terapia hormonal con los cambios en los parámetros de imagen, observamos que tras mayor tiempo de tratamiento, los valores de ADC en el tejido tumoral son mayores. Esto justifica una mayor muerte celular. A su vez, se obtienen valores decrecientes de K^{trans} relacionados con una disminución de la vascularización. Sin embargo, la duración del tratamiento no tuvo gran efecto sobre el tejido sano, originando valores en la imagen similares a los del tumor. Esto justifica la visibilidad tumoral reducida tras largos periodos en tratamiento, no existiendo distinción con el tejido sano. Es por ello que se recomienda la delimitación tumoral mediante RMN antes de comenzar el tratamiento, con la comparación directa con la imagen post-tratamiento, y la elección de umbrales de imagen específicos teniendo en cuenta la duración del tratamiento hormonal. En este aspecto, hay que conocer que la presencia de tumor en la imagen es gradual, existiendo unas zonas intermedias entre tumor y tejido sano que se pueden confundir.

Y en la búsqueda de un control de la enfermedad más preciso, se correlacionan marcadores clínicos con los parámetros de imagen mencionados, puesto que se ha demostrado que los niveles de PSA tienen valor pronóstico en pacientes con cáncer de próstata, observando que el cambio relativo de ADC y K_{ep} se correlacionan significativamente con una disminución de los niveles PSA. Sin embargo, ningún otro parámetro lo hace. Del mismo modo, no hay relación directa entre éstos con el PSA nadir y la duración del tratamiento. En cuanto al volumen glandular, se produce especialmente una reducción del tejido benigno, y a pesar de que no hay relación con los niveles de PSA post-

tratamiento, esto puede resultar beneficioso de cara a la administración de la radioterapia, puesto que disminuye el riesgo de irradiación a órganos vecinos.

Sin embargo, encontramos estudios que no muestran diferencias significativas en estos parámetros, pudiendo existir diversas causas entre las que podemos mencionar un cambio de ubicación de las ROI tras la reducción del volumen a consecuencia de la TDA, o la selección de los mismos umbrales pre-tratamiento, lo cual se corregiría ajustándolos a la duración de la terapia de forma específica para cada paciente. Del mismo modo, estas discrepancias de resultados podrían justificarse por el uso de diferentes fármacos, dosis o protocolos de recogida de imagen.

Para concluir, junto con la delimitación tumoral y el ajuste de los umbrales, puede ser de gran ayuda el recurrir a los datos aportados por la biopsia o el tacto rectal. También podemos evitar el error ampliando el margen dado correspondiente a tumor en las imágenes. Por último, puesto que los valores de las imágenes van a depender de la diferenciación histológica, puede resultar eficaz ajustar el umbral al grado de Gleason.

5.2. Fortalezas y limitaciones de los estudios

El hecho de combinar los resultados de los estudios disponibles consigue incrementar la precisión de los mismos. A su vez, se comparan estudios con criterios de inclusión y exclusión diferentes, así como poblaciones de diferentes países, lo que hace más verídicas las conclusiones. Sí que es cierto que los diferentes criterios de los estudios dificultan el análisis de los resultados por falta de homogeneidad.

Los estudios de los que disponemos presentan numerosas limitaciones. En primer lugar, la mayoría fueron retrospectivos, lo que podría haber significado un sesgo de información. Conviene recordar que la fiabilidad de un análisis estadístico depende más de la calidad de los datos que del tamaño muestral, pero a pesar de ello, el tamaño poblacional fue relativamente pequeño. Otra limitación sería un periodo de seguimiento corto, puesto que ninguno de ellos superó los 4 meses. A su vez, los resultados en las imágenes no se han correlacionado con la histología, puesto que estos pacientes no eran candidatos a cirugía. En algún estudio se comparan grupos de pacientes diferentes, con lo que no sería posible modelar el efecto de la TDA para cada paciente individualmente. Otra limitación sería que los pacientes estudiados presentan diferente duración del tratamiento hormonal en el momento de la RMN. Tampoco se tiene en cuenta en algunos estudios el factor de confusión del grado de Gleason, y es que éste es directamente proporcional a los valores

de imagen funcional. Por último, sólo se han incluidos artículos en los idiomas inglés y español, lo que puede conllevar a un sesgo de publicación.

A pesar de las limitaciones, se puede responder a las preguntas planteadas con respecto al uso del tratamiento hormonal y puede ser la base para futuros estudios, los cuales limiten estos sesgos.

5.3. Acuerdos y desacuerdos con otros estudios o revisiones

En los artículos revisados se mencionan otros estudios los cuales muestran conclusiones coherentes con las descritas.

6. CONCLUSIÓN

En conclusión, la terapia de privación de andrógenos produce cambios significativos en el volumen de la próstata, en los metabolitos y en valores de ADC, K^{trans} y K_{ep} , tanto en el tejido sano como en el tumoral. Cada uno de estos parámetros podría resultar útil aportando diferente información: DCE como marcador de angiogénesis puede indicar resistencia a la TDA y el DWI información sobre la muerte celular o la presencia de tumores residuales. Sin embargo, la espectroscopia tiene un papel limitado en este contexto. Se obtienen mejores resultados si comparamos las ROI en una resonancia pre-tratamiento y elegimos umbrales de imagen diferentes según la duración del tratamiento para cada paciente individual. A pesar de ello, mientras muchos estudios hablan de la RMNmp en el diagnóstico, la vigilancia activa o la evaluación tras la radioterapia o la cirugía en cáncer de próstata, pocos lo hacen sobre el efecto de la TDA en el tejido prostático. Se necesitan estudios futuros para evaluar el papel de las técnicas de imagen funcional en este campo, considerando que la mejor opción es realizar una RMN antes de iniciar el tratamiento hormonal de forma que se puedan comparar las imágenes y poder realizar un seguimiento del volumen tumoral más exhaustivo.

ANEXOS

ANEXO I. GLOSARIO DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

- **ADC:** *apparent diffusion coefficient* (coeficiente de difusión aparente)
- **ADT:** *androgen deprivation therapy* (TSA/TDA: Terapia de supresión de andrógenos/terapia de privación de andrógenos).
- **DCE-MRI:** *dynamic contrast-enhanced MRI* (RMC: resonancia magnética con contraste dinámico)
- **DRE:** *digital rectal exam* (tacto rectal)
- **DWI-MRI:** *diffusion-weighted imaging MRI* (RMD: resonancia magnética ponderada por difusión)
- **HBP:** hiperplasia benigna de próstata
- **IAUGC90:** *Initial area under the gadolinium curve at 90s* (área integrada bajo la curva de Gadolinio a 90 s)
- **K_{ep}:** *flux rate constant* (constante de extracción de flujo sanguíneo)
- **K^{trans}:** *transfer constant* (constante de transferencia)
- **MRI:** *magnetic resonance imaging* (RMN: resonancia magnética)
- **MRImp:** *multi-parametric MRI* (RMNmp: resonancia magnética multiparamétrica)
- **MRSI:** *magnetic resonance spectroscopy imaging* (MRE: Espectroscopia por resonancia magnética)
- **PSA:** *Prostatic Specific Antigen* (antígeno prostático específico)
- **PI-RADS:** *Prostate Imaging and Reporting and Data System* (Sistema de Datos e Informes de Imagen de Próstata)
- **ROI:** *region of interest* (región de interés)
- **TC:** Tomografía Computarizada
- **V_e:** *extravascular volume fraction* (fracción de volumen de extravascular)

ANEXO II. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS

Art.	Espectroscopia (tumor)	ADC (tumor)	ADC (benigno)	K^{trans} (tumor) (min^{-1})	K^{trans} (benigno) (min^{-1})	K_{ep} (tumor)	K_{ep} (benigno)	IAUGC90
Hötter AM		↑ 17%	↓	↓ 56% (de 0'24 a 0'1)	↓ *	x	x	x
Vargas HA	↓	x	x	x	x	x	x	x
Alonzi R	x	x	x	↓	↓	x	x	x
Groenendaal G	x	↑	S=	↓	S=	x	x	x
Barrett T	↓	= *	↓	↓	↓ *	↓	↓ *	↓
Kim AY	x	↑	↓	x	x	x	x	x
Daniel M	x	↑	↓ 15-20%	x	x	x	x	x

(* No hay significación estadística)

|

Art.	PSA (ng/ml)	Volumen glandular	Correlación clínica	ROI delimitada	Umbral modificado	Duración en tratamiento (media)
Hötter AM	↓ 94% (de 6'98 a 0'42)	↓ 33% (de 57 a 29 ml)	ADC con PSA	Si	x	98 días
Vargas HA	x	↓	x	x	x	16 semanas
Alonzi R	x	↓	x	Si	x	1 mes y 3 meses
Groenendaal G	x		x	Si	Si	< 3 meses y > 3 meses
Barrett T	↓ (de 30 a 1'5)	↓ (de 47'6 a 24'9 cm ³)	K _{ep} y ADC con PSA	Si	x	3 meses
Kim AY	↓	↓ 50%	No correlación	Si	x	< 2 meses
Daniel M	x	x	x	Si	Si	4 meses

BIBLIOGRAFÍA

1. Hötter AM, Mazaheri Y, Zheng J, et al. Prostate Cancer: assessing the effects of androgen-deprivation therapy using quantitative diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol*. 2015;25(9):2665–2672.
2. Comet Batlle J, Vilanova Busquets JC, Barceló Obregón J, Maroto Genover A, et al. Diagnóstico del cáncer de próstata mediante espectroscopia de Resonancia Magnética endorrectal. *Arch. Esp. Urol*. 2006;59, 10 (953-963).
3. Vilanova JC, Luna-Alcalá A, Boada M, Barceló J. Resonancia magnética multiparamétrica. Papel de las técnicas de RMN en el diagnóstico, estadiaje y seguimiento del cáncer de próstata. *Arch. Esp. Urol*. 2015; 68(3):316-333.
4. Cáncer de próstata [Internet]. [Consultado 14 Nov 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-prostata.html>
5. Vargas HA, Wassberg C, Akin O, Hricak H. MR imaging of treated prostate cancer. *Radiology*. 2012;262(1):26-42.
6. Litwin MS, Tan H. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. *JAMA*. 2017;317(24):2532–2542.
7. Las cifras del cáncer en España 2018. SEOM [Internet]. 2018. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf
8. Brenes Bermúdez Fj, Alcántara Montero A. ¿Detección precoz o cribado en la prevención del cáncer de próstata?. *Semergen*. 2017;43(2):100-108.
9. Resonancia 3.0T DIGITAL de Próstata Multi-Paramétrica (no invasiva). RIO diagnósticos médicos [Internet]. 2019. Disponible en: <http://www.riodm.com/servicios-de-diagnostico-medico/resonancia-magnetica-3-0-tesla-digital/resonancia-multiparametrica-de-prostata>
10. El cribado del cáncer de próstata. [Internet]. [Consultado 2 Feb 2019]. Disponible en: https://www.seepidemiologia.es/webfinal/descargas/grupos_de_trabajo/Cribado_de_Cancer_de_Prostata.pdf
11. Tikkinen KAO, Dahm P, Lytvyn L, Heen AF. Cribado del cáncer de próstata mediante el análisis del PSA. [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenido.asp?contenido=93085&pagina=1>
12. Litwin MS, Tan HJ. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. *JAMA*. 2017;317(24):2532-2542.
13. Soyly FN, Eggen S, Oto A. Local staging of prostate cancer with MRI. *Diagn Interv Radiol*. 2012;18(4):365-373.
14. Monill J. Resonancia Magnética de Próstata, estudio multiparamétrico. [Internet]. [Consultado 4 Dic 2018]. Disponible en: <https://www.grupocruzblanca.es/uploads/8fdaf74aba2343dc553b8353be23ad55.pdf>

15. Alonzi R, Padhani AR, Taylor NJ, Collins DJ, D'Arcy JA, et al. Antivascular effects of neoadjuvant androgen deprivation for prostate cancer: an in vivo human study using susceptibility and relaxivity dynamic MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(3):721-727.
16. Carroll PR, Coakley FV, Kurhanewicz J. Magnetic resonance imaging and spectroscopy of prostate cancer. *Rev Urol*. 2006;8 Suppl 1(Suppl 1):S4–S10.
17. Groenendaal G, van Vulpen M, Pereboom SR, Poelma-Tap D, et al. The effect of hormonal treatment on conspicuity of prostate cancer: implications for focal boosting radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2012;103(2):233-238.
18. Hassanzadeh E, Glazer DI, Dunne RMN, Fennessy FM, Harisinghani MG, Tempany CM. Prostate imaging reporting and data system version 2 (PI-RADS v2): a pictorial review. *Abdom Radiol (NY)*. 2017;42(1):278–289.
19. PI-RADS™, Prostate Imaging - Reporting and Data System [Internet]; 2015. Disponible en: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Pi-RADS/PIRADS-V2.pdf>
20. Barrett T, Gill AB, Kataoka MY, Priest AN, Joubert I, et al. DCE and DW MRI in monitoring response to androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: a feasibility study. *Magn Reson Med*. 2012 Mar;67(3):778-785.
21. Kim AY, Kim CK, Park SY, Park BK. Diffusion-weighted imaging to evaluate for changes from androgen deprivation therapy in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203(6):W645–W650.
22. Zechmann CM, Aftab K, Dindinger B, Giesel FL, et al. Changes of prostate gland volume with and without androgen deprivation after intensity modulated radiotherapy - A follow-up study. *Radiother Oncol*. 2009;90(3):408-412.
23. Daniel M, Kuess P, Andrzejewski P, Nyholm T, et al. Impact of androgen deprivation therapy on apparent diffusion coefficient and T2w MRI for histogram and texture analysis with respect to focal radiotherapy of prostate cancer. *Strahlenther Onkol*. 2019;195(5):402-411.
24. Iriha Y, Murayama S, Kamiya A, Iriha S, Ogawa K. Diffusion-weighted MRI and PSA correlations in patients with prostate cancer treated with radiation and hormonal therapy. *Anticancer Res*. 2012 Oct; 32(10): 4467–4471.
25. Cabello, J.B. CASPe, plantilla para ayudarte a entender una Revisión Sistemática. 2005. [Internet]. Disponible en: http://www.redcaspe.org/system/tdf/materiales/plantilla_revision.pdf?file=1&type=node&id=154&force=
26. Sathianathan NJ, Warlick CA. The Use of Magnetic Resonance Imaging in the Prostate Cancer Primary Diagnostic Pathway: Is It Ready for Primetime? *World J Mens Health*. 2018 Sep;36(3):223-229.
27. Giles SL, Morgan VA, Riches SF, Thomas K, Parker C, deSouza NM. Apparent diffusion coefficient as a predictive biomarker of prostate cancer progression: value of fast and slow diffusion components. *AJR* 2011; 196:586–591 .

28. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Diagnostic Performance of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol*. 2017;72: 177–188.
29. Filson CP, Natarajan S, Margolis DJ, et al. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer*. 2016;122(6):884–892.
30. Starobinets O, Kurhanewicz J, Noworolski SM. Improved multiparametric MRI discrimination between low-risk prostate cancer and benign tissues in a small cohort of 5 α -reductase inhibitor treated individuals as compared with an untreated cohort. *NMR Biomed*. 2017;30(5):10.
31. Choi KH, Nam KC, Malkinski L, Choi EH, Jung JS, Park BJ. Size-Dependent Photodynamic Anticancer Activity of Biocompatible Multifunctional Magnetic Submicron Particles in Prostate Cancer Cells. *Molecules*. 2016;21(9):1187.
32. Yoon MY, Park J, Cho JY, et al. Predicting biochemical recurrence in patients with high-risk prostate cancer using the apparent diffusion coefficient of magnetic resonance imaging. *Investig Clin Urol*. 2017;58(1):12–19.
33. Dror Michaelson M, Regan MM, Oh WK, et al. Phase II study of sunitinib in men with advanced prostate cancer. *Ann Oncol*. 2009;20(5):913–920.
34. Aggarwal R, Vigneron DB, Kurhanewicz J. Hyperpolarized 1-[13C]-Pyruvate Magnetic Resonance Imaging Detects an Early Metabolic Response to Androgen Ablation Therapy in Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017;72(6):1028–1029.
35. Nayyar R, Kumar R, Kumar V, Jagannathan NR, Gupta NP, Hemal AK. Magnetic resonance spectroscopic imaging: current status in the management of prostate cancer. *BJU Int*. 2009;103(12):1614–1620.
36. Thompson J, Lawrentschuk N, Frydenberg M, Thompson L, Stricker P; USANZ. The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of prostate cancer. *BJU Int*. 2013;112(2):6–20.
37. Yoo S, Kim JK, Jeong IG. Multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer: A review and update for urologists. *Korean J Urol*. 2015;56(7):487–497.
38. Gupta RT, Kauffman CR, Polascik TJ, Taneja SS, Rosenkrantz AB. The state of prostate MRI in 2013. *Oncology (Williston Park)*. 2013 Apr;27(4):262–70.
39. Kim JK, Jang YJ, Cho G. Multidisciplinary functional MR imaging for prostate cancer. *Korean J Radiol*. 2009;10(6):535–551.
40. Mocikova I, Babela J, Balaz V. Prostate cancer - the role of magnetic resonance imaging. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2012 Jun;156(2): 103–107.

41. Lawrentschuk N, Fleshner N. The role of magnetic resonance imaging in targeting prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels. *BJU Int*. 2009 Mar;103(6):730-733.
42. Hötter AM, Mazaheri Y, Aras Ö1, Zheng J, et al. Assessment of Prostate Cancer Aggressiveness by Use of the Combination of Quantitative DWI and Dynamic Contrast-Enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;206(4):756-763.
43. Asociación Española Contra el Cáncer [Internet]. Disponible en: <https://www.aecc.es/>
44. [Internet]. [Consultado 4 Mar 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-de-próstata>
45. Dal Pra A, Milosevic M, Hill R, Wouters B, Warde P, Bristow RG. Hypoxia, androgen deprivation and systemic metastases in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(4):1319.
46. Boesen L. Multiparametric MRI in detection and staging of prostate cancer. *Dan Med J*. 2017;64(2).
47. Chung MP, Margolis D, Mesko S, Wang J, et al. Correlation of quantitative diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI parameters with prognostic factors in prostate cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2014;58(5):588-594.
48. Tamada T, Sone T, Jo Y, Yamamoto A, Ito K. Diffusion-weighted MRI and its role in prostate cancer. *NMR Biomed*. 2014;27(1):25-38.
49. Kuess P, Andrzejewski P, Nilsson D, Georg P, et al. Association between pathology and texture features of multi parametric MRI of the prostate. *Phys Med Biol*. 2017;62(19):7833-7854.
50. Ferreira González I, Urrútia G, Alonso-Coello P. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2011;64(8):688–696. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/revisiones-sistematicas-metaanalisis-bases-conceptuales/articulo/90024424/>
51. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*. 2016;69(1):16–40.
52. Muglia VF. Multiparametric magnetic resonance imaging of prostate: the evolution of a technique. *Radiol Bras*. 2014 Sep-Oct;47(5): 5-6

